

MECANISME PATOGENICE ÎN INFECȚIILE NEONATALE

Pathogenic mechanism in neonatal infections

Prof. Dr. Valeriu Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Autorul trece în revistă mecanismele patogenice ale infecțiilor pre, intra- și postnatale.

Sunt analizate consecințele asupra produsului de concepție, ca și tipul clinic al infecțiilor intra- și postnatale.

Un accent deosebit este pus pe studiul relației între particularitățile patogenice și datele clinice și paraclinice care permit diagnosticul celor mai frecvente infecții neonatale.

Cuvinte cheie: infecții; patogenie; nou-născut.

ABSTRACT

Pathogenetic mechanisms in neonatal infections

The author reviewed the pathogenetic mechanisms of ante- intra and postnatal infections of the newborn. They also discussed the results of the antenatal infections on embryo and fetus, and the clinical variants of intra- and postnatal infections. The attention is focussed on the relationship between pathogenetic mechanisms and the relevant clinical and paraclinical alteration for the diagnosis of the most frequent encountered infections of the newborn.

Keywords: infections; pathogenesis; newborn.

1. INFECȚIILE ANTEPARTUM (PRENATALE)

Clasic, sunt definite astfel infecțiile care se produc înainte de debutul travaliului, în situațiile în care membranele fetale sunt intacte.

1.1. Sursa de infecție

Este constituită de prezența microorganismelor patogene la mamă; mama poate fi infectată sau doar „colonizată“.

Infecția maternă. Reprezintă un factor de risc important pentru infectarea produsului de concepție, deși infecția maternă nu se complică cu infecții embrio-fetale decât într-un procentaj relativ redus din cazuri.

Trei tipuri de infecție maternă sunt legate de un risc infecțios crescut pentru produsul de concepție: infecțiile urinare (în special cele netratate sau tratate inadecvat), infecțiile genitale (cervico-vaginite, endometrite) și – mai rar – *septicemiile materne*. Pericolul infestării embrionului sau fătului este crescut dacă mama este febrilă în cursul sarcinii, chiar dacă nu poate fi demonstrat un focar infecțios bine definit.

„Colonizarea maternă“. Este mai frecvent întâlnită la originea infecțiilor embrio-fetale decât infecția maternă. Cea mai mare parte a bacteriilor care constituie flora cervico-vaginală (coci și bacili gram-negativi și pozitivi, aerobi și anaerobi) poate fi patogenă pentru produsul de concepție. Începând din prima treime a sarcinii – în mod normal – numărul bacteriilor saprofite diminuează, în special al celor anaerobe. La debutul travaliului însă, numărul anaerobilor înregistrează o creștere însemnată.

Infecția fetală este, de regulă, monomicrobiană; nu este clară rațiunea pentru care un anumit germen saprofit infectează mai frecvent fătul decât alții.

Frecvența infecției și „colonizării“ bacteriene materne este mai mare în mediile socioeconomice mai defavorizate (ceea ce ține, în parte, și de supravegherea defectuoasă a sarcinii, ca și de îngrijirea prenatală deficitară a gravidei); de aici rezultă un risc crescut de infecție materno-fetală.

1.2. Căile de realizare a infecției

Există două modalități de contaminare ale embrionului și fătului „in utero“: *calea transplacentară* și *infecția prin contiguitate* (fig.1).

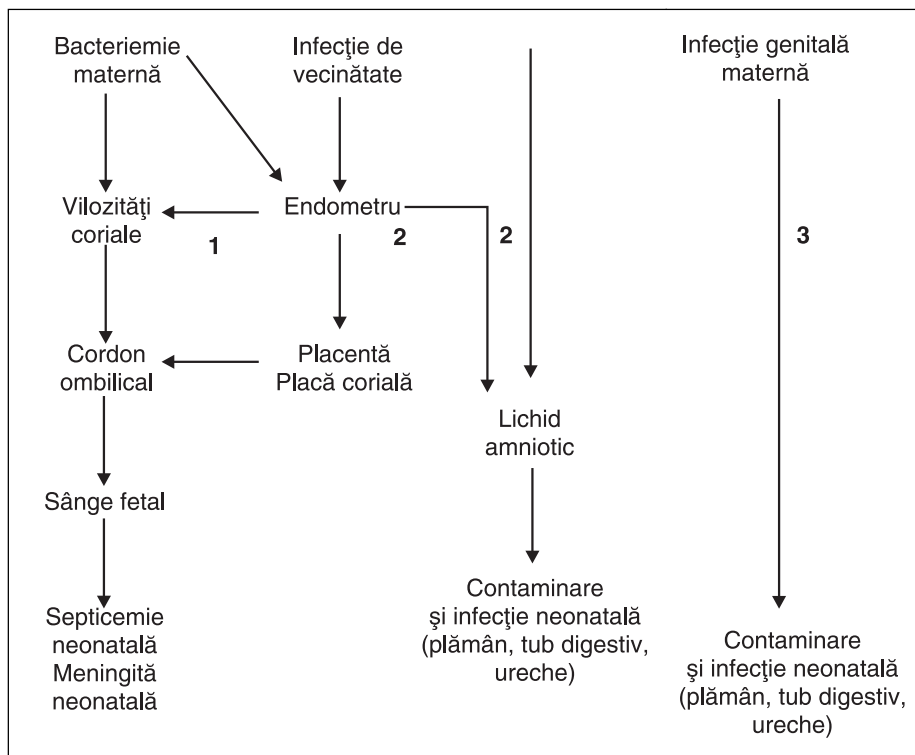


Figura 1

Căile de infectare in utero și intrapartum a produsului de concepție (după M. Voyer, 1982)

1 – Calea transplacentară; 2 – Calea transmembranară; 3 – Calea transcutanat-mucoasă (contaminare *intrapartum*)

Calea transplacentară. Infecția produsului de concepție se realizează numai după formarea primelor vilozități (până la nidare, oul are puține schimburi cu organismul matern). Produsul de concepție este relativ apărut de infecții în mediul intrauterin, de obicei steril. Schimbările materno-fetale sunt controlate de placenta.

Placenta este constituită dintr-o *parte fetală*, ovulară și o parte maternă. Partea fetală este compusă, la rândul său, de amnios, corionul conjunctiv și vilozitățile coriale. Acestea din urmă apar după a 2-a săptămână de viață intrauterină. Vilozitățile sunt constituite dintr-un centru conjunctivo-vascular (conținând vasele fetoplacentare) și din trofoblast la periferie; trofoblastul e format din două straturi celulare: stratul intern al celulelor Langerhans (care dispare către 4 luni de viață i.u.) și stratul extern, sincițio-trofoblastul. Partea maternă este reprezentată de caduca endometrială, formată dintr-un strat profund (zona de decolare) și un strat superficial (lama bazală), care se detașează odată cu placenta și care este atinsă de vilozitățile coriale. Unele vilozități coriale se ancorează puternic la acest nivel, constituind vilozități crampon.

Fiziologia placentară. Clasic, se admitea că nu există în cursul sarcinii comunicări între cele două circulații – maternă și fetală. Totuși, spre sfârșitul

sarcinii, bariera placentară devine tot mai permeabilă, mai subțire, fiind comparată cu endoteliul alveolar pulmonar. Actualmente, posibilitatea pasajului hematiilor este admisă în ambele sensuri. Aceste pasaje transplacentare necesită, probabil, breșe placentare, pe care unii autori le consideră normale spre finele sarcinii.

Referitor la trecerea transplacentară a agenților patogeni, trebuie notat că numeroși germeni au o talie inferioară hematiilor (virusurile, rickettsiile, unele bacterii); pentru a explica pasajul altora s-a invocat existența formelor L, de talie mică, forme care ar putea fi luate în condiții nefavorabile.

Infecția maternă realizează pătrunderea agenților patogeni în sânge (*bacteriemie, viremie, parazitemie*). Există, teoretic, posibilitatea ca germenii patogeni să treacă direct din sângele matern în sângele fetal, fără să infecteze placenta (sângele din arterele uterine trece în camera interviloasă, apoi în venele vilozitare și în vena ombilicală), dar – în realitate – în aceste cazuri există focare infecțioase placentare evidențiable histologic (leziuni de „*placentită*“) chiar dacă, aparent, placenta este indemă macroscopic.

În cazul infectării manifeste a placentei, se realizează *focare infecțioase placentare: focare ale plăcii bazale* (care se deschid în camera interviloasă,

germenii ajungând la produsul de concepție pe cale sanguină) sau *focare ale plăcii coriale*, care se extind traversând corionul și amniosul până la lichidul amniotic; în acest din urmă caz se produce infecția lichidului amniotic (*amniotită*).

Leziunile realizate la embrion și făt. Dacă germenii patogeni proveniți din sângele matern ajung în circulație fetală – direct sau prin releu placentar – se produce o infecție septicemică a produsului de concepție și, secundar, infecție amniotică. Când germenii patogeni proveniți din sângele matern determină o infecție amniotică cu releu placentar, infecția fetală este secundară și produsă, de regulă, prin inhalarea lichidului amniotic infectat.

Calea de infecție transplacentară este modalitatea de realizare a infecțiilor congenitale de către virusuri (ex. virusul rubeolic, virusul citomegalic ș.a.), rickettsii, unele bacterii (ex. luesul congenital) și protozoare (ex. toxoplasmoza congenitală).

Leziunile produsului de concepție infectat pe cale hematogenă transplacentară sunt destul de caracteristice și, în același timp, variabile în raport cu vârsta sarcinii la care s-a produs atingerea embriofetală:

- *embriopatii* la debutul sarcinii (ex. embriopatia rubeolică¹) care pot conduce și la *avort*;
- *fetopatii*, după primele 12 săptămâni de viață intrauterină, care pot determina *moartea intrauterină a fătului* sau pot fi jugulate de mijloacele de apărare ale acesteia, la naștere persistând *sechelele* acestor infecții;
- *nașterea la termen* sau frecvent prematură – a unui copil care prezintă semnele unei *infecții congenitale cu aspect septicemic*, leziunile predominând la nivelul ficatului, splinei și creierului. Plămânul scurtcircuitat hemodinamic în viața fetală este puțin interesat, iar tubul digestiv este, de asemenea, frecvent indemn, exceptând situațiile în care a fost infectat secundar, prin deglutiția lichidului amniotic contaminat de urinale fetale.

De notat că infecția intrauterină se poate prelungi pe toată durata sarcinii (exemple *fetopatia cronică rubeolică*, virusul putând fi izolat și la nou-născut; *fetopatia toxoplasmozică* cu focare de infecție, precum cele retiniene, care se pot reactiva tardiv după naștere etc.).

Argumente în favoarea diagnosticului infecției prenatale. Nu este întotdeauna ușor de probat pasajul transplacentar al germenilor patogeni și, în multe cazuri, există mai degrabă semne de prezumție decât argumente formale.

Probarea infecției congenitale pe cale hematogenă transplacentară se sprijină pe următoarele argumente factice:

- Evidențierea agentului patogen în sângele matern, sângele placentar și la prelevările de la produsul de concepție *postmortem* sau *intravitam* (rubeolă, virus citomegalic, toxoplasmoză, lues, leptospiroză ș.a.);
- Evidențierea aceluiași germen în sângele matern și fetal, în condițiile în care placentă nu a fost examinată sau leziunile găsite la nivelul placentei sunt nespecifice. În acest caz, argumente de diagnostic pot constitui probele serologice, semnele clinice și perioada de latență scurtă până la apariția postnatal a semnelor bolii infecțioase (de exemplu, listerioza neonatală cu debut înainte de ziua a 4-a este considerată a fi expresia unei infecții intrauterine, în timp ce debutul afecțiunii după vârsta de 9 zile este considerată ca semn de infecție produsă *intrapartum*);
- Studiul leziunilor placentei și cordonului ombilical, care demonstrează prezența leziunilor specifice, macro- sau microscopice (noduli inflamatorii placentari în cazul listeriozei congenitale și alte infecții intrauterine, leziuni de placentită, evidențierea agentului patogen în leziunile placentare). Trebuie făcute, totuși, unele rezerve în aceste cazuri: a) izolarea aceluiași germen din placentă și sângele nou-născutului pot constitui un argument pentru o infecție transplacentară, dar punctul de plecare al infecției nu este obligatoriu hematogen, infecția putând afecta placentă prin contiguitate; b) leziunile placentare nu sunt întotdeauna specifice (se pot întâlni leziuni inflamatorii sau necrotice nespecifice, prezența incluziilor se întâlnește în multe infecții virale ș.a.); c) leziunile placentare izolate nu sunt o probă absolută a infectării produsului de concepție;² d) placentă poate apărea macroscopic și microscopic normală, dar aceasta nu exclude automat infecția fetală (placentă poate fi traversată de agentul patogen, fără a determina leziuni notabile, și se poate realiza totuși o infecție a produsului de concepție); e) integritatea placentei nu poate fi afirmată în absența examenelor histologice sistematice.

Observațiile la gemeni au un interes deosebit: indiferent de tipul sarcinii gemelare, există toate șansele ca ambii feți să fie infectați în caz de contaminare transplacentară (ex. toxoplasmoză, listerioză congenitală ș.a.).

¹ Infecția, interferând cu procesele normale de embriogeneză, determină în acest caz un sindrom plurimalformativ.

² Infecția nu atinge obligatoriu produsul de concepție.

Dacă nou-născutul infectat este născut prin operație cezariană, înainte de ruperea membranelor, contaminarea în utero este certă, dar ea nu este realizată obligatoriu pe cale transplacentară, deoarece se poate realiza o infecție amniotică chiar cu membrane aparent intacte (a se vedea mai jos).

Experiențele la animal permit – frecvent – să se stabilească dovada formală a pasajului transplacentar al germenilor; trebuie să avem însă în vedere următoarele considerații: a) patogenicitatea unui aceluiși germen nu este obligatoriu identică la om și la animalul de experiență; b) placentele nu sunt identice funcțional la diverse specii; c) durata gestației este diferită.

În concluzie, în caz de infectare intrauterină a produsului de concepție, calea hematogenă transplacentară este mai des suspectată decât poate fi probată și diferențierea de contaminare prin contiguitate este frecvent dificilă.

Infecția prin contiguitate. Sursa de infecție. Punctul de plecare al infecției este endometrul uterin. El este contaminat cu germeni vaginali prin manevre abortive sau chiar prin ascensiunea spontană a acestora (*ascending placento-foetal infection*); de asemenea, infectarea endometrului se poate realiza pe cale tubară sau în cursul episoadelor bacteriemice.

Pornind de la acest focar de *endometrită* – care este frecvent latentă și trebuie întotdeauna căutată sistematic – poate fi infectat produsul de concepție.

Modalitatea de realizare a infecției produsului de concepție. Endometrita este placa turnantă a acestei modalități de infecție; modul în care germenii ajung la acest nivel și diseminează la făt este, deseori, dificil de determinat teoretic, *produsul de concepție putând fi infectat:*

- a) *pe cale sanguină* (germenii ajungând la placentă sau vasele ombilicale, a se vedea mai sus);
- b) *pe cale amniotică transmembranară* (infecția putând rămâne localizată la lichidul amniotic și infectând secundar fătul sau putând atinge indirect vena ombilicală prin cordonul ombilical sau placentă).

Frecvența acestor căi de contaminare este divers apreciată de diverși autori; par să fie implicați în realizarea infecției prin contiguitate predominant agenții bacterieni.

Leziunile realizate la făt. După cum s-a arătat anterior, infecția poate difuza la făt pe mai multe căi și poate determina atingeri pluriviscerale, fără a exista o localizare predominantă și specifică. În caz de sarcină gemelară, unii autori (de ex. Benirschke), remarcă faptul că geamănul situat mai aproape de col este primul – dacă nu singurul – afectat de

infecția ascendentă, chiar dacă există anastomoze vasculare importante între cele două placentele.

Argumente în favoarea diagnosticului infecției fetale realizate prenatal prin contiguitate. La mamă, elementele care pledează pentru această cale de infecție sunt:

- Existența unei infecții genitale nespecifice, pierderi sero-sanguinolente în cursul sarcinii; culturile sunt indispensabile pentru identificarea germenului cauzal la mamă și copil;
- Existența unei endometrite specifice (de etiologie tuberculoasă, listeriozică ș.a.);
- Anamnestice, noțiunea de manevre abortive.

Studiul histologic al placentei, cordonului ombilical și al membranelor fetale poate demonstra semne inflamatorii (aglomerări de polimorfoculare, afectări vasculare); leziunile *per se* nu sunt absolut specifice, dar au o valoare orientativă.

2. INFECȚIILE PERINATALE

Surviv într-un moment situat de la începutul travaliului și până la finele expulziei. Ele afectează un produs de concepție până în acest moment indemn și, cel mai frecvent, la termen. Sunt infecții tardive ale produsului de concepție, în principiu mai puțin grave și mai rar cu aspect generalizat în comparație cu infecțiile prenatale. Contaminarea produsului de concepție se poate face, în principal, secundar unei infecții amniotice sau în cursul pasajului pelvigenital.

2.1. Infecția amniotică

Lichidul amniotic apare foarte precoce în cursul vieții embrionare; el servește ca mediu pentru dezvoltarea intrauterină a produsului de concepție, ca și la hidratarea fătului. *Turnoverul* său este foarte rapid: la finele sarcinii există un schimb de 4-8 l apă/zi; dintre care fătul înghite cca 500 ml/zi. Compoziția lichidului amniotic este asemănătoare lichidului extracelular; originea sa este controversată.

Lichidul amniotic constituie un excelent mediu de cultură pentru bacterii.

Infectarea lichidului amniotic se poate face – teoretic – pe mai multe căi:

- prin urina unui făt deja infectat pe cale transplacentară;
- pe cale transmembranară, pornind de la un focar de endometrită, înainte de debutul travaliului;
- pe cale transmembranară, prin ascensiunea florei vaginale din primele ore care urmează debutului travaliului, ca și în caz de deschidere largă a colului (col beant) în cursul sarcinii;

- prin ascensiunea directă a agenților patogeni din căile genitale maternelor, după ruperea membranelor, și cu atât mai mult cu cât ea este mai precoce. Se poate considera, schematic, că nu există infecție înainte de 6 ore de la ruperea membranelor; între 6 și 12 ore infecția este latentă, iar după 12 ore de la ruperea membranelor, infecția este certă.

2.1.1. Surse de infecție

Germeii patogeni provin din căile genitale maternelor. Așa cum s-a notat anterior, mama poate prezenta semnele unei infecții genitale active sau – mai frecvent – este doar „colonizată” bacterian.

2.1.2. Modalități de realizare a infecției amniotice

În cazul *ruperii premature a membranelor* sau a *ruperii prelungite* a acestora în raport cu momentul debutului travaliului (peste 12-24 ore), este posibil pasajul direct al germenilor patogeni din căile genitale maternelor spre lichidul amniotic pe care-l infectează. Ruperea prematură sau prelungită a membranelor constituie un important factor de risc infecțios pentru făt, dar și reversul este adevărat (infecția amniotică prealabilă favorizează ruperea prematură a membranelor, ceea ce face demersul diagnostic mai dificil în practică).

În cazul *membranelor intacte*, mecanismul patogenetic al infecției amniotice este reprezentat de infectarea polului inferior fetal, favorizată de deschiderea colului (deschidere largă de col netratată sau tratată insuficient, deschiderea colului la finele sarcinii). Infecția membranelor polului inferior fetal (corio-amniotică) se propagă la lichidul amniotic, pe care-l infectează, afectând, secundar, produsul de concepție.

2.1.3. Consecințele asupra produsului de concepție

Când infectarea se produce pe cale amniotică, bacteriile fiind inhalate sau înghițite de făt, se produc, în principal, *colonizarea respiratorie* (nazofaringele, orofaringele, urechea medie, arborele traheobronșic, alveolele) și/sau *colonizarea digestivă*. Acestea pot sta la baza unor *infecții localizate ale nou-născutului*, cel mai frecvent, sau, mai rar, la originea unei infecții sistemice neonatale. Trebuie subliniat că nu orice colonizare cu agenți patogeni a produsului de concepție înseamnă automat infectarea acestuia (mulți nou-născuți sunt colonizați, însă relativ puțini din aceștia vor manifesta și semne de infecție).

2.1.4. Argumente în favoarea infectării pe cale amniotică a produsului de concepție

Elementele care permit argumentarea unei infecții pe cale amniotică a produsului de concepție sunt:

- noțiunea de rupere prematură a membranelor și aspectul lichidului amniotic (tulbure, fetid);
- evidențierea prezenței agenților patogeni în lichidul amniotic (prin puncție), în aspiratul gastric la naștere sau în culturile prelevate din membrane;
- natura germenilor izolați din lichidul amniotic și de la nou-născutul infectat, care sunt în special germeni prezenți în căile genitale maternelor (enterobacteriacee gram-negative, streptococ din grupul B, stafilococ);
- modul de prezentare clinică a infecțiilor neonatale, care este particular: intervalul de latență este superior celui din infecțiile prenatale; atingerea pulmonară predomină, cu evidențierea germenilor în căile aeriene inferioare și alveole³; se pot asocia manifestări digestive datorate contaminării tractului gastrointestinal prin deglutiția lichidului amniotic infectat⁴; uneori există afectarea răspântiei orofaringiene și germenii pot ajunge în urechea medie prin trompa Eustachio, în mod normal beantă la nou-născut.

2.2. Infecția în cursul pasajului prin căile genitale

În cursul nașterii pe cale joasă, nou-născutul poate fi contaminat direct în cursul pasajului prin filiera pelvigenitală. Infecția neonatală este, de regulă, localizată și localizările sunt predominante la nivelul *mucoaselor* (mucoasa conjunctivală, faringiană, digestivă) și la nivelul *tegumentelor*, care pot fi escoriate în cursul pasajului.

Agenții patogeni responsabili de această modalitate de infecție neonatală sunt cei găsiți în leziunile genitale cronice: bacterii (gonococ, *Listeria*, *Moraxella*), virusuri (*herpes – virus hominis tip 2*), micelii (*Candida albicans*).

Argumente în favoarea acestei modalități de infecție sunt:

- evidențierea focarelor de infecție cronică la nivelul tractului genital matern;
- izolarea aceluiași germen din leziunile cutaneo-mucoase de la nou-născut și din secrețiile din căile genitale maternelor;
- tipul particular al infecției neonatale (debut mai tardiv, localizare particulară a infecției).

³ Pentru unii germeni, leziunile sunt specifice. Penetrarea intrapulmonară a lichidului amniotic antrenează apariția în alveole a firelor de lanugo, a celulelor corneene și a meconiului.

⁴ Germeii sunt regăsiți în lichidul gastric alături de leucocite, ca și în meconiu.

3. INFECȚIILE POSTNATALE

Sunt realizate cel mai frecvent prin *contaminare exogenă*. În principiu, nou-născutul – și în special nou-născutul la termen – este relativ protejat față de infecția postnatală prin anticorpii materni transmiși transplacentar. În fapt, acești anticorpi pot fi prezenți în sângele nou-născutului în titruri insuficiente pentru a proteja nou-născutul (concentrația lor depinzând de expunerea maternă, anterioară sarcinii, la agenții infecțioși, ca și de calitatea răspunsului anticorpilor față de aceștia; în plus, unii anticorpi materni – cei din clasa IgM sau IgA – nu trec insuficient de bariera placentară).

3.1. Căile de realizare a infecției postnatale

Căile de realizare a infecției postnatale sunt diverse: *calea aerogenă* (pentru virusurile respiratorii, stafilococ patogen, streptococ, pneumococ, germeni gram-negativi), *calea digestivă* (calea fecal-orală pentru enterovirusuri, rotavirusuri, E. coli enteropatogeni), prin *contact direct* (transmitere mutuală, de la obiecte contaminate – lenjerie, biberone, tetine, instrumente medicale, ace de seringă). Infecțiile postnatale se pot prezenta sub formă de cazuri sporadice sau epidemice; în acest ultim caz se realizează în special infecții cutanate, respiratorii și digestive.

Este importantă identificarea sursei de infecție, cel mai adesea un subiect purtător al germenilor patogeni (sănătos sau bolnav) și reprezentat de mamă, persoane din anturajul familial sau din personalul de îngrijire.

3.2. Tipul de infecție realizat la nou-născut

Infectarea nou-născutului în perioada postnatală realizează, cel mai des, infecții localizate (cutanate, respiratorii, digestive, conjunctivale etc.); mai rar se produc infecții sistemice (septicemii bacteriene cu debut tardiv, după 7 zile de viață, extrauterină în general). Prematurul și nou-născutul traumatizat la naștere – categorii de copii supuși manevrelor de terapie intensivă – și nou-născuții cu malformații congenitale au un risc infecțios și o frecvență crescută a infecțiilor sistemice, adesea determinate de agenți patogeni nozocomiali.

3.3. Argumente în favoarea infecției postnatale

Înainte de afirmarea infecției postnatale, trebuie să fim siguri că nou-născutul este indemn de o infecție pre- sau perinatală, chiar latentă. Acest lucru nu este întotdeauna ușor de afirmat în practică, existând cazuri în care semnele clinice nu apar decât tardiv, deși contaminarea este ante- sau perinatală. În acest caz este utilă tiparea germenilor, pentru a determina originea exogenă a infecției, asigurându-ne că agenții patogeni sunt identici cu cei izolați la personalul de îngrijire, la mamă sau în mediul ambiant.

Alte argumente în favoarea infecției postnatale sunt constituite de demonstrarea infecției la poarta de intrare (de exemplu, de la nivelul plăgii ombilicale infectate, germenii pot disemina secundar prin vasele sanguine ale cordonului sau prin gelatina wharton), precum și de suspiciunea iatrogeniei (manevre de reanimare – dezobstrucția căilor aeriene, respirație gură la gură sau gură la sondă⁵, intubație nazotraheală, ventilație asistată, cateterism ombilical, exsanguinotransfuzie⁶, tentative de gavaj etc.).

În practică, un agent patogen dat (viral, bacterian, protozoar, microbial) împrumută de preferință unele căi de infecție, dacă nu aproape de fiecare dată aceleași:

- virusurile, protozoarele și spirochetele infectează produsul de concepție mai ales pe cale hematogenă transplacentară;
- enterobacteriile gram-negative, *Listeria* și micobacteriile sunt responsabile, în special, de infestarea lichidului amniotic după ruperea prematură a membranelor sau prin contiguitate de la un focar de endometrită;
- streptococul de grup B, gonococul, virusul herpetic și miceliile (**Candida**) infestază nou-născutul, în special în cursul pasajului prin filiera pelvigenitală;
- germenii cei mai diverși pot fi responsabili de contaminarea postnatală a nou născutului, dar – actualmente – agenții patogeni cel mai frecvent întâlniți sunt virusurile respiratorii, enterovirusurile, rotavirusurile, stafilococii și germenii gram-negativi enterici.

⁵ Se realizează frecvent bronhopneumonii neonatale.

⁶ Posibilitatea infecției postnatale cu virus hepatitic B și/sau imunodeficienței umane.

BIBLIOGRAFIE

1. **Avery GB** – Néonatology, JB Lippincott Co, Philadelphia, Toronto, 1981
2. **Feigin RD, Cherry JD** – Textbook of pediatric infections diseases, *WB Saunders Co*, Philadelphia, 1981
3. **Hault G, Labrunel B, Beaufile F et al** – Pédiatrie d'urgence, 3^e ed, p. 461-607, *Flammarion Médecine Sciences*, Paris, 1988
4. **Marks MI** – Pediatric Infectious Diseases for the practitioner, ch 3, p. 123-215, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, 1985
5. **Perelman R, Amiele/Tisson CI, Desbois JC** – Périmatologie, Maloine, Paris, 1985
6. **Popescu V., Arion C., Dragomir D.** – Infecțiile nou-născutului, Editura IMF, București, 1981
7. **Popescu V., Dragomir D., Eneșel Anica, Oșanu Doina, Arion C.** – Mecanisme patogenice în infecțiile neonatale. În: Roman O (ed) Septicemiile la copii, p. 95-113, *Direcția Sanitară a Jud. Prahova*, Ploiești, 1981
8. **Remington JS, Klein JO** – Infectious diseases of the fetus and newborn infant. *WB Saunders Co*, Philadelphia, 1983
9. **Roberton NRC** – Manual of Neonatal Intensive care, Edward Arnold, London, 1981
10. **Roberton NRC** – Textbook of Neonatology, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1986
11. **Voyer M** – Infection bactérienne néonatale. În: Moyyiconacci P, Saudubray JM (eds); Pédiatrie, ch 5, p. 410-417, *Flammarion Médecine/Sciences*, Paris, 1982

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București